

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»**

***«Σχέδιο πρωτοκόλλου τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής για την αξιολόγηση της  
αποτελεσματικότητας της μετφορμίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II».***

***“Draft a protocol for an RCT for assessing the effectiveness of metformin for  
treating type II diabetes”.***

**ΑΛΕΥΡΑ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ**

**ΧΡΥΣΟΥΛΑ ΔΟΞΑΝΗ**

**ΗΛΙΑΣ ΖΙΝΤΖΑΡΑΣ**

**ΛΑΡΙΣΑ 2017**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία 20 χρόνια ο παγκόσμιος αριθμός ατόμων με διαβήτη έχει διπλασιαστεί. Το πιο ανησυχητικό όμως γεγονός από την ραγδαία αυτή αύξηση είναι η εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II σε παιδιά, έφηβους και νεαρούς ενήλικες. Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο για την συγκεκριμένη πάθηση είναι η μετφορμίνη, η δράση της οποίας έγκειται στο ότι μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος.

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της μετφορμίνης ως θεραπευτικό προϊόν σε άτομα με διαβήτη τύπου II. Η μελέτη που θα διεξαχθεί είναι μία τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II, όπου η ομάδα θεραπείας θα λάβει το φάρμακο μετφορμίνη ενώ η ομάδα ελέγχου το εικονικό φάρμακο. Θα εφαρμοσθεί διπλή τυφλοποίηση, τόσο του ερευνητή όσο και του ασθενή. Η διάρκεια της περιόδου θεραπείας υπολογίζεται στις 16 εβδομάδες. Ο αριθμός των ασθενών που θα λάβουν μέρος στην μελέτη είναι 104 (52 στην ομάδα θεραπείας και 52 στην ομάδα σύγκρισης). Πρόκειται είτε για άντρες, είτε για γυναίκες, ηλικίας 18 έως 65 ετών. Η κύρια μέτρηση της μελέτης είναι το ποσοστό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης αίματος (HbA1c), πριν την έναρξη της θεραπείας και στο τέλος της μελέτης.

Το ποσοστό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης αίματος (HbA1c) θα υπολογιστεί σε %μονάδες. Επίσης, θα μετρηθεί η γλυκόζη αίματος μετά από νηστεία (FPG) 12 ωρών, υπολογιζόμενη σε mg/dl και η γλυκόζη αίματος 2 ώρες μετά το γεύμα (PPG), υπολογιζόμενη επίσης σε mg/dl, πριν την έναρξη της θεραπείας και στο τέλος της μελέτης. Οι απαραίτητες στατιστικές συγκρίσεις θα γίνουν με την εφαρμογή T-test για εξαρτημένα και ανεξάρτητα δείγματα.

## SUMMARY

During the last 20 years the Diabetes mellitus type II rate doubled. The most concerning of this rapid increase is the increasement of diabetes type II in children and teenagers. The most worldwide used treatment for diabetes type II is metformin.

The action of metformin is to reduce both basal and postprandial plasma of glucose. Aim of this study is the evaluation of the effectiveness of metformin as a treatment for diabetes type II. The study to be performed is a Phase II, randomized, double-blinded study. Metformin will be used for treatment group and placebo for control group. The duration of the study is 16 weeks. In this study 104 patients will take place and will be divided equally at the two groups. The patients are both male and female and between 18-65 years old. The primary endpoint is the percentage of hemoglobin (HbA1c), before and at the end of the study.

The percentage of hemoglobin (HbA1C) will be estimated at % . Moreover, will be estimated the 2-h postprandial plasma glucose (PPG), counted at mg/dl and the fasting plasma glucose (FPG), counted also at mg/dl, before and at the end of the study. For the statistical comparisons, T-test will be used for dependent and independent samples.

## **ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης II, διπλής τυφλότητας για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της μετορμίνης ως θεραπευτικό προϊόν σε άτομα με διαβήτη τύπου II.

## **ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ**

RRTA-4000-PH4

## **ΑΡΧΙΚΗ ΗΜΕΡΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ**

21 Σεπτεμβρίου 2017

## **ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣ**

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

## **ΚΥΡΙΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ**

Αλευρά Αλεξάνδρα

## Table of Contents

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ.....	1
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ.....	1
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑ.....	1
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	2
ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ.....	2
ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΕΣ ΣΤΟΧΟΙ.....	2
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	2
ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	2
ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	2
ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	3
ΧΡΟΝΙΚΟ ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	3
ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	3
ΚΥΡΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗ.....	3
ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΥΣΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ.....	4
ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	5
ΟΜΑΔΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	5
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ.....	5
ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΛΗΨΗΣ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ.....	5
ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ.....	5
ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ.....	6
ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	6
ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΠΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΟΝΤΑΙ.....	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ.....	6
ΣΤΡΑΤΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	6
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	7
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ.....	7
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ.....	7
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	7
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΥΦΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	8
ΑΚΥΡΩΣΗ ΤΗΣ ΤΥΦΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	8
ΑΠΟΣΥΡΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	8
ΛΟΓΟΙ ΑΠΟΣΥΡΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	8
ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΑΠΟΣΥΡΘΗΚΑΝ.....	9

ΑΜΕΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	9
ΣΧΕΔΙΟ ΕΠΙΒΛΕΨΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	9
ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΠΙΣΚΕΨΕΩΝ.....	9
ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΠΙΣΚΕΨΕΩΝ.....	11
ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ.....	11
ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΜΕ ΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ .....	11
ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	11
ΕΛΕΓΧΟΣ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ .....	12
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ – ΤΥΦΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	12
ΕΛΕΓΧΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ.....	12
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	12
ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ.....	12
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	13
ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ.....	13
ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	13
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	13
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	14

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

## ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II είναι επίσης γνωστός ως μη ινσουλινο-εξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης ή διαβήτης των ενηλίκων, καθώς εμφανίζεται μετά την ηλικία των 40 ετών. Τα τελευταία 20 χρόνια ο παγκόσμιος αριθμός ατόμων με διαβήτη έχει διπλασιαστεί (Zimmet, et al. 2014). Κατά το 2010 εκτιμήθηκε ότι ο παγκόσμιος αριθμός των ατόμων με διαβήτη τύπου II ανερχόταν στα 285 εκατομμύρια άτομα, αριθμός που αντιστοιχεί στο 90% των περιπτώσεων του διαβήτη ( Βικιπαίδεια, Η Ελεύθερη Εγκυκλοπαίδεια 2017). Ο διαβήτης είναι ιδιαίτερα συχνός στον ανεπτυγμένο και αναπτυσσόμενο κόσμο, αλλά σπάνιο φαινόμενο στον υπανάπτυκτο ( Βικιπαίδεια, Η Ελεύθερη Εγκυκλοπαίδεια 2017). Οι χώρες με το μεγαλύτερο αριθμό ατόμων με διαβήτη κατά το 2000 είναι η Ινδία με 31,7 εκατομμύρια, η Κίνα με 20,8 εκατομμύρια, οι ΗΠΑ με 17,7 εκατομμύρια, η Ινδονησία με 8,4 εκατομμύρια και η Ιαπωνία με 6,8 εκατομμύρια ( Βικιπαίδεια, Η Ελεύθερη Εγκυκλοπαίδεια 2017). Ένα από τα πιο ανησυχητικά χαρακτηριστικά της ταχείας αυτής αύξησης είναι η εμφάνιση διαβήτη τύπου II σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες (Zimmet, et al. 2014).

Η αύξηση του επιπολασμού του διαβήτη που σχετίζεται με την παγκόσμια αύξηση του δείκτη μάζας σώματος, δεδομένου του κόστους της θεραπείας της νόσου και των σχετικών αυξήσεων των καρδιαγγειακών κινδύνων, αποτελεί μία από τις σημαντικότερες προκλήσεις για τα συστήματα υγείας τα επόμενα χρόνια (Collaborators 2016).

Η μετφορμίνη αποτελεί το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου II ( INZUCCHI, et al. 2012; D. P. Group 2002; Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998). Η μετφορμίνη ανήκει στα διγουανίδια και παρουσιάζει αντι-υπεργλυκαιμικές ιδιότητες. Η δράση της έγκειται στο ότι μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Το βασικό πλεονέκτημά της είναι ότι δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης έτσι ώστε υπάρχει απώλεια κινδύνου υπογλυκαιμίας.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, τα επιδημιολογικά δεδομένα προβλέπουν μια αδυσώπητη και μη βιώσιμη αύξηση των συνολικών δαπανών για την υγεία που οφείλονται στον διαβήτη (Zimmet, και συν. 2014), οπότε τόσο η σωστή πρόληψη αρχικά όσο και η αποτελεσματική θεραπεία δευτερευόντως θα πρέπει να γίνει άμεση προτεραιότητα.

## ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑ

Το ερευνητικό ερώτημα της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της μετφορμίνης ως θεραπευτικό προϊόν σε άτομα με διαβήτη τύπου II.

## **ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

### **ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ**

Κύριος στόχος της μελέτης είναι:

- η αξιολόγηση της επίδρασης της μετφορμίνης στα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης αίματος (HbA1c) σε διαβητικούς σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

### **ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΕΣ ΣΤΟΧΟΙ**

Δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης είναι:

- η αξιολόγηση της επίδρασης της μετφορμίνης στα επίπεδα της γλυκόζης αίματος μετά από νηστεία (FPG) σε διαβητικούς σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο
- η αξιολόγηση της επίδρασης της μετφορμίνης στα επίπεδα της γλυκόζης αίματος 2 ώρες μετά το γεύμα (PPG) σε διαβητικούς σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

## **ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

### **ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Η παρούσα μελέτη είναι μία τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II, όπου η ομάδα θεραπείας λαμβάνει το φάρμακο μετφορμίνη ενώ η ομάδα ελέγχου λαμβάνει εικονικό φάρμακο. Εφαρμόζεται διπλή τυφλοποίηση, τόσο του ερευνητή όσο και του ασθενή. Η διάρκεια της περιόδου θεραπείας είναι 16 εβδομάδες. Οι ασθενείς που θα στρατολογηθούν προέρχονται από το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας.

### **ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

Ο αριθμός των ασθενών που θα εγγραφούν στην μελέτη είναι 104 (52 στην ομάδα θεραπείας και 52 στην ομάδα σύγκρισης). Οι ασθενείς που θα στρατολογηθούν προέρχονται από το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας. Μπορεί να είναι είτε άντρες, είτε γυναίκες, ηλικίας 18 έως 65 ετών.



## ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΟΣ ΧΡΟΝΟΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο συνολικός χρόνος διάρκειας της μελέτης από τον έλεγχο (screening) των συμμετεχόντων ασθενών έως και την ολοκλήρωση της παρακολούθησης και του τελευταίου ασθενή υπολογίζεται περί τις 20 εβδομάδες. Ο απαιτούμενος χρόνος από την στρατολόγηση των ασθενών έως και την έναρξη της χορήγησης των φαρμάκων υπολογίζεται στις 4 εβδομάδες, ενώ η διάρκεια της περιόδου θεραπείας στις 16 εβδομάδες.

## ΧΡΟΝΙΚΟ ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

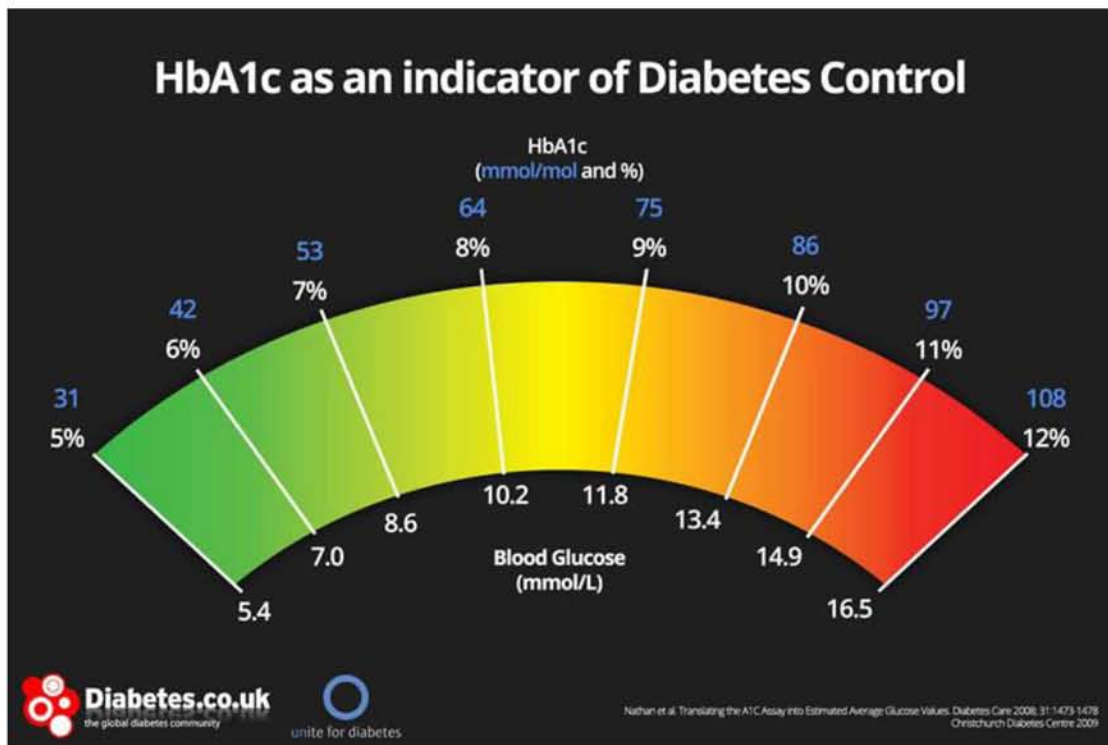
Συμπλήρωση ενημερωτικής φόρμας συγκατάθεσης ασθενούς													
Έλεγχος ασθενών (screening)													
Τυχοποίηση ασθενών													
Σύλλογή δεδομένων πριν την έναρξη της θεραπείας													
Περίοδος θεραπευτικών παρεμβάσεων													
Σύλλογή δεδομένων στο τέλος της θεραπείας													
Στατιστική ανάλυση δεδομένων													
Κοινοποίηση αποτελεσμάτων													
Εβδομάδες	1	2	3	4	5	9	15	20	21	22	23	24	

Πίνακας 1. Χρονικό διάγραμμα μελέτης

## ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

### ΚΥΡΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗ

- Η κύρια μέτρηση της μελέτης είναι το ποσοστό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης αίματος (HbA1c), υπολογιζόμενη σε %μονάδες. Η μέτρησή της θα γίνει αρχικά πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια ύστερα από 16 εβδομάδες που θα σηματοδοτηθεί και η λήξη της μελέτης. Η μέτρηση της HbA1c θα γίνεται με τη λήψη φλεβικού αίματος και την περαιτέρω εργαστηριακή του ανάλυση από την οποία θα λαμβάνεται η τιμή της γλυκόζης του αίματος σε mmol/L. Στη συνέχεια η τιμή αυτή θα μετατρέπεται σε %μονάδες HbA1c σύμφωνα με την εικόνα 1. Οι τιμές που θα καταγραφούν θα χρησιμοποιηθούν έτσι ώστε να εξεταστεί η διαφορά της μέσης τιμής μεταξύ των επιπέδων HbA1c στην αρχή της μελέτης με αυτά στο τέλος της και στις δύο ομάδες παρέμβασης. Έτσι θα μπορέσει τελικά να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της μετορφίνης στην αντιμετώπιση του διαβήτη.



Εικόνα 1. Μετατροπή της γλυκόζης του αίματος σε HbA1c

#### ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΥΣΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

- Η μέτρηση της γλυκόζης αίματος μετά από νηστεία (FPG) 12 ωρών, υπολογιζόμενη σε mg/dl. Η μέτρησή της θα γίνει αρχικά πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια ύστερα από 16 εβδομάδες που θα σηματοδοτηθεί και η λήξη της μελέτης. Η μέτρηση της FPG θα γίνεται με τη λήψη φλεβικού αίματος και την περαιτέρω εργαστηριακή του ανάλυση. Οι τιμές που θα καταγραφούν θα χρησιμοποιηθούν έτσι ώστε να εξεταστεί η διαφορά της μέσης τιμής της FPG στην αρχή της μελέτης με αυτής στο τέλος της και στις δύο ομάδες παρέμβασης. Έτσι θα μπορέσει τελικά να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της μετορμίνης στην αντιμετώπιση του διαβήτη.
- Η μέτρηση της γλυκόζης αίματος 2 ώρες μετά το γεύμα (PPG), υπολογιζόμενη σε mg/dl. Η μέτρησή της θα γίνει αρχικά πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια ύστερα από 16 εβδομάδες που θα σηματοδοτηθεί και η λήξη της μελέτης. Η μέτρηση της PPG θα γίνεται με τη λήψη φλεβικού αίματος και την περαιτέρω εργαστηριακή του ανάλυση. Οι τιμές που θα καταγραφούν θα χρησιμοποιηθούν έτσι ώστε να εξεταστεί η διαφορά της μέσης τιμής της PPG στην αρχή της μελέτης με αυτής στο τέλος της και στις δύο ομάδες παρέμβασης. Έτσι θα μπορέσει τελικά να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της μετορμίνης στην αντιμετώπιση του διαβήτη.

## **ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ**

### **ΟΜΑΔΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

Στην παρούσα μελέτη οι ομάδες θεραπείας είναι δύο. Η πρώτη ομάδα (n=52) θα λαμβάνει το φάρμακο μετφορμίνη και η δεύτερη ομάδα (n=52) εικονικό φάρμακο.

### **ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ**

Τόσο η μετφορμίνη όσο και το εικονικό φάρμακο θα είναι σε μορφή δισκίου, επικαλυμμένο με λευκό υμένιο και ίδιου μεγέθους. Το συστατικό φαρμάκου είναι το διγουανίδιο metformin, ενώ από το εικονικό φάρμακο λείπει το προαναφερθέν συστατικό. Η οδός χορήγησης και των δύο φαρμάκων είναι από του στόματος, ενώ ακολουθούν την πεπτική οδό μεταβολισμού. Η συσκευασία και των δύο σκευασμάτων είναι κουτί ίδιου μεγέθους και χρωματισμού, φέροντας την ίδια ετικέτα σήμανσης. Τα σκεύασματα να φυλάγονται σε θερμοκρασία δωματίου, σε σκιερό μέρος. Δεν απαιτείται ειδική προετοιμασία των φαρμάκων πριν από την λήψη τους. Οι παραπάνω οδηγίες θα μεγιστοποιήσουν την τυφλοποίηση της μελέτης.

### **ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΛΗΨΗΣ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ**

Κατά την έναρξη της θεραπείας η δόση μετφορμίνης που θα δίνεται στους ασθενείς είναι 500mg/ημέρα (1 δισκίο) αμέσως μετά το κυρίως γεύμα, έτσι ώστε να ελαττωθεί η εμφάνιση παρενεργειών του γαστρεντερικού συστήματος. Η δόση των 500mg/ημέρα θα ακολουθηθεί για 7 ημέρες και εν συνεχεία η δοσολογία θα αυξηθεί στα 1500mg/ημέρα (3 δισκία) αμέσως μετά το πρωινό, μετά το κυρίως γεύμα και μετά το δείπνο. Για την διευκόλυνση της κατάποσης του δισκίου η χρήση του γίνεται με την ταυτόχρονη κατανάλωση νερού. Η ίδια διαδικασία θα ακολουθηθεί και για το εικονικό φάρμακο.

### **ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ**

Σε περίπτωση παρενεργειών προβλέπεται η μείωση της δοσολογίας του φαρμάκου. Παρατηρούμενες παρενέργειες από προηγούμενες μελέτες είναι η υπερευαισθησία στη μετφορμίνη αλλά και η κετοξέωση. Η μέγιστη δοσολογία δεν πρέπει να ξεπερνάει τα 2500 mg/ημέρα.

## ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

Δεν χρειάζεται ειδική προετοιμασία των σκευασμάτων πριν την χορήγησή τους στους ασθενείς. Με την έναρξη της θεραπείας κάθε ασθενής θα προμηθευτεί με το αντίστοιχο σκεύασμα που αντιστοιχεί στην ομάδα του (τυφλοποιημένη διαδικασία) από τον υπεύθυνο επί της διαδικασίας νοσηλεύτη. Η ανανέωση των σκευασμάτων θα γίνεται στην αρχή κάθε βδομάδας στον χώρο του νοσοκομείου.

## ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Επειδή η λήψη του φαρμάκου γίνεται εκτός του νοσοκομειακού χώρου η ενημέρωση των ασθενών επί της διαδικασίας λήψης του φαρμάκου πρέπει να είναι διεξοδική. Επίσης, ως δικλείδα ασφαλείας, κάθε ασθενής θα προμηθεύεται με ειδικό προς συμπλήρωση έντυπο στο οποίο θα πρέπει να καταγράφει σε ειδικά διαμορφωμένο πίνακα την ώρα της λήψης του φαρμάκου καθώς και την δόση που έλαβε. Την πρώτη μέρα κάθε βδομάδας θα προσκομίζει στο νοσοκομειακό κέντρο το έντυπο και θα λαμβάνει νέο μαζί με το φάρμακο για την επόμενη βδομάδα.

## ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΠΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΟΝΤΑΙ

Πρέπει να αναφέρεται στον κύριο ερευνητή και να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση των σκευασμάτων της μελέτης με:

- ✓ φάρμακα που αυξάνουν την παραγωγή ούρων (διουρητικά)
- ✓ φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία πόνου και φλεγμονής
- ✓ ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος
- ✓ φάρμακα που μπορεί να αλλάζουν την ποσότητα της μετορμίνης στο αίμα ειδικά αν έχει καταγραφεί μειωμένη νεφρική λειτουργία
- ✓ άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του διαβήτη

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ

## ΣΤΡΑΤΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Οι ασθενείς οι οποίοι διαγνώστηκαν με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II μπορούν με την συγκατάθεσή τους να ενημερωθούν από τον κύριο ερευνητή για την παρούσα μελέτη. Ο υπεύθυνος ερευνητής είναι υποχρεωμένος να περιγράψει με λεπτομέρειες το ρόλο του ασθενή στην έρευνα, τους κινδύνους που τυχόν εγκυμονεί η λήψη του σκευάσματος, τις

υποχρεώσεις του ασθενή εάν συμφωνήσει να συμμετάσχει αλλά και το δικαίωμα που έχει να αποχωρήσει οποιαδήποτε στιγμή το επιθυμήσει. Μόνο στην περίπτωση που σιγουρευτεί ο ερευνητής ότι ο ασθενής έχει κατανοήσει πλήρως την διαδικασία και θέλει αυτοβούλως να συμμετάσχει στην μελέτη, του παρέχει την ειδική φόρμα συγκατάθεσης συμμετοχής στην έρευνα. Όταν ο ασθενής επιστρέψει την φόρμα συμπληρωμένη και υπογεγραμμένη, ο κύριος ερευνητής μπορεί να τον προωθήσει στην επόμενη φάση του screening.

## **ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ**

### **ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ**

Όλοι οι ασθενείς που θα εισαχθούν στην μελέτη πρέπει να πληρούν τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

1. Η ηλικία των ασθενών να είναι μεταξύ 18 και 65 ετών. Μικρή παρέκκλιση από το πρωτόκολλο είναι μειωμένης σημασίας. Κυρίως μπορεί να εισάγει bias στη στατιστική ανάλυση.
2. Η γλυκόζη αίματος να είναι πάνω από 200mg/dl σε τυχαίο δείγμα αίματος του ασθενή. Πιθανή παρέκκλιση από το πρωτόκολλο είναι μικρής σημασίας. Κυρίως μπορεί να εισάγει bias στη στατιστική ανάλυση.
3. Συγκατάθεση των ασθενών για τη συμμετοχή τους στην μελέτη. Σε περίπτωση που δεν ληφθεί, η παρέκκλιση είναι μεγάλης σημασίας λόγω παράβασης των δικαιωμάτων του συμμετέχοντα.

### **ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ**

1. Άτομα μεγαλύτερα των 70 ετών
2. Εάν παρατηρείται νεφρική ανεπάρκεια
3. Εάν παρατηρείται καρδιακή ανεπάρκεια
4. Εάν παρατηρείται ηπατική ανεπάρκεια
5. Εάν παρατηρείται αναπνευστική ανεπάρκεια
6. Εάν παρατηρούνται οξεία νοσήματα με υπόταση
7. Εάν παρατηρούνται σοβαρές λοιμώξεις
8. Σε περίπτωση αλκοολισμού
9. Σε περίπτωση κύησης ή γαλουχίας

## **ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ**

Η τυχαιοποίηση των ασθενών στην μελέτη θα γίνει σύμφωνα με τον τύπο «ομάδες των 4 ασθενών». Τα 104 άτομα θα κατανεμηθούν ισάξια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Για την τυχαιοποίηση θα χρησιμοποιηθεί ειδικό πρόγραμμα, η πρόσβαση στο οποίο θα γίνεται

αποκλειστικά από τον υπεύθυνο επί της διαδικασίας της τυχαιοποίησης. Στη συνέχεια ο κάθε ασθενής θα λαμβάνει έναν αριθμό (0 ή 1) που θα αντιστοιχεί στην φαρμακευτική αγωγή που θα λάβει. Την αντιστοιχία αυτή θα γνωρίζει μόνο ο υπεύθυνος του προγράμματος τυχαιοποίησης, ο οποίος θα πρέπει να καταγράφει τα αποτελέσματα σε ειδικά διαμορφωμένα έντυπα. Τόσο ο κύριος ερευνητής ο οποίος θα παρακολουθεί εκτενώς τους ασθενείς, όσο και το νοσηλευτικό προσωπικό, δεν θα γνωρίζουν την τυχαιοποίηση του κάθε ασθενή.

## **ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΥΦΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Η μελέτη θα παρουσιάζει διπλή τυφλοποίηση. Αρχικά θα εξασφαλίζεται από τον τρόπο που θα πραγματοποιηθεί η τυχαιοποίηση του δείγματος. Σκοπός είναι να μην είναι γνωστό τόσο στον κύριο ερευνητή και το νοσηλευτικό προσωπικό όσο και στον ασθενή σε ποια ομάδα θεραπείας εντάχθηκε ο τελευταίος. Τα φαρμακευτικά σκευάσματα θα είναι καθ' όλα όμοια φέροντας μόνο τον διακριτικό αριθμό 0 ή 1 ο οποίος θα αντιστοιχεί στην ομάδα παρέμβασης. Την πληροφορία αυτή θα γνωρίζει μόνον ο υπεύθυνος του προγράμματος τυχαιοποίησης. Εν συνεχεία, τα δύο σκευάσματα δεν θα διαφέρουν ούτε εσωτερικά έτσι ώστε να εξασφαλιστεί η περαιτέρω τυφλότητα των ασθενών και του προσωπικού του νοσοκομείου.

## **ΑΚΥΡΩΣΗ ΤΗΣ ΤΥΦΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Σε περίπτωση απόλυτης ανάγκης, ο κύριος ερευνητής είναι σε θέση να ακυρώσει την τυφλοποίηση του αριθμού τυχαιοποίησης που έλαβε ένας ασθενής και να ελέγξει σε ποια ομάδα παρέμβασης ανήκει. Οι λόγοι να συμβεί ένα τέτοιο γεγονός είναι σημαντικές αλλεργικές αντιδράσεις, παρατήρηση γαλακτικής οξέωσης, ανωμαλίες στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, μειωμένα επίπεδα βιταμίνης B12 στο αίμα και θάνατος. Σε κάθε περίπτωση είναι απαραίτητο να καταγραφεί ο λόγος της ακύρωσης της τυφλοποίησης, η ημερομηνία και η ώρα του συμβάντος και τα στοιχεία του ασθενή.

## **ΑΠΟΣΥΡΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ**

### **ΛΟΓΟΙ ΑΠΟΣΥΡΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ**

Ο κύριος ερευνητής της μελέτης είναι σε θέση να αποσύρει έναν ασθενή από την μελέτη σε περίπτωση που:

- δεν συμμορφώνεται με το πρωτόκολλο της έρευνας
- παρουσίασε ένα ή περισσότερα σημαντικά ανεπιθύμητα περιστατικά

- ανέπτυξε κατά τη διάρκεια της μελέτης συμπτώματα ή συνθήκες οι οποίες περιλαμβάνονται στα κριτήρια αποκλεισμού
- χρειάζεται ιατρική παρέμβαση η οποία δεν επιτρέπεται από το πρωτόκολλο

Ο κύριος ερευνητής επιτρέπεται επίσης να αποσύρει όλους τους συμμετέχοντες από την μελέτη στην περίπτωση που αυτή τερματιστεί. Επιπρόσθετα, κάθε ασθενής έχει το δικαίωμα να αποσυρθεί οικειοθελώς σε οποιαδήποτε φάση της μελέτης.

## **ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΑΠΟΣΥΡΘΗΚΑΝ**

Σε περίπτωση απόσυρσης ενός ασθενή από τη μελέτη θα πρέπει να καταγράφονται αναλυτικά τα στοιχεία του και οι λόγοι απόσυρσής του. Τα στοιχεία αυτά θα πρέπει να συμπληρώνονται στο ειδικό έντυπο του ασθενή. Στα πλαίσια που αυτό είναι δυνατό, όλοι οι ασθενείς που έχουν αποσυρθεί πρόωρα από την έρευνα είναι καλό να επανεξεταστούν προγραμματισμένα στο μέλλον.

## **ΑΜΕΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Η μελέτη μπορεί να τερματιστεί πρόωρα σε περίπτωση που παρουσιαστούν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα στο σύνολο των ασθενών. Στην περίπτωση αυτή θα γίνει πλήρης καταγραφή των συμβάντων αυτών και θα κλείσει η μελέτη, δίνοντας προτεραιότητα στην ασφάλεια των ασθενών.

## **ΣΧΕΔΙΟ ΕΠΙΒΛΕΨΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

### **ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΠΙΣΚΕΨΕΩΝ**

Οι επισκέψεις ελέγχου που θα πραγματοποιηθούν στα πλαίσια της μελέτης είναι τρεις.

- Επίσκεψη πρώτη

Θα πραγματοποιηθεί πριν ξεκινήσει η μελέτη.

Σκοπός της επίσκεψης αυτής είναι:

- ο έλεγχος της καταλληλότητας των εγκαταστάσεων (εργαστήρια, ιατρεία)

- ο έλεγχος της καταλληλότητας του προσωπικού που θα συμμετάσχει στη μελέτη (ορθή εκπαίδευση και γνώση του Good Clinical Practice, GCP) και συλλογή των βιογραφικών τους ώστε να επιβεβαιώνεται η καταλληλότητά τους
- ο έλεγχος της διαθεσιμότητας των φαρμακευτικών σκευασμάτων που θα χορηγηθούν στους ασθενείς και των συνθηκών αποθήκευσής τους
- ο έλεγχος ότι όλο το προσωπικό που θα συμμετάσχει έχει λάβει την τελευταία ενημερωμένη έκδοση του πρωτοκόλλου
- ο έλεγχος ότι όλες οι φόρμες συμπλήρωσης στοιχείων (π.χ. φόρμες ασθενών) είναι ενημερωμένες σύμφωνα με το πρωτόκολλο
- η συμπλήρωση και συλλογή συμφωνητικών εμπιστευτικότητας

#### ▪ Επίσκεψη δεύτερη

Θα πραγματοποιηθεί την 12<sup>η</sup> εβδομάδα.

Σκοπός της επίσκεψης αυτής είναι:

- η συλλογή και έλεγχος της φόρμας συμπλήρωσης των ασθενών και διασταύρωση των στοιχείων με αυτά που συμπληρώνονται στην ηλεκτρονική βάση
- ο έλεγχος της τήρησης της ανωνυμίας των ασθενών
- ο έλεγχος της καταγραφής τυχών προβλημάτων που έχουν παρουσιαστεί
- η λήψη βιογραφικών από τυχών νέο προσωπικό που συμμετέχει στη μελέτη ώστε να ελεγχθεί η καταλληλότητά του ως προς την εκπαίδευση και τη γνώση του GCP

#### ▪ Επίσκεψη τρίτη

Θα πραγματοποιηθεί την 20<sup>η</sup> εβδομάδα.

Σκοπός της επίσκεψης αυτής είναι:

- η συλλογή και έλεγχος της φόρμας συμπλήρωσης των ασθενών και διασταύρωση των στοιχείων με αυτά που συμπληρώνονται στην ηλεκτρονική βάση
- ο έλεγχος της καταγραφής τυχών προβλημάτων που παρουσιάστηκαν
- η λήψη του τελικού report της μελέτης από τον κύριο ερευνητή

Σε κάθε επίσκεψη πραγματοποιείται έλεγχος ότι γίνονται οι μετρήσεις που αφορούν τον κύριο και τους δευτερεύοντες στόχους της μελέτης. Κατά τη διάρκεια και των τριών επισκέψεων πραγματοποιείται συνάντηση με τον επικεφαλής ερευνητή ώστε να γίνει ενημέρωση της πορείας της μελέτης και να συζητηθούν θέματα σχετικά με τη διαδικασία.



## ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΠΙΣΚΕΨΕΩΝ

Περίοδος μελέτης	Έλεγχος ασθενών (screening)	Τυχαιοποίηση ασθενών	Σύλλογή δεδομένων πριν την έναρξη της θεραπείας	Περίοδος θεραπευτικών παρεμβάσεων	Σύλλογή δεδομένων στο τέλος της θεραπείας
Αριθμός επισκέψεων	0	0	1	1	1
Εβδομάδα	1η και 2η	3η και 4η	5η	12η	20η
Ενημερωτική φόρμα συγκατάθεσης ασθενούς	X	X	X	X	X
Δημογραφικές πληροφορίες (φύλο, ηλικία)	X		X		
Ιατρικό ιστορικό	X		X		
Λιμοληψία	X		X		
Έλεγχος τυχαιοποίησης			X	X	X
Έλεγχος καταλληλότητας εγκαταστάσεων, προσωπικού, φαρμακευτικών σκευασμάτων			X	X	X
Έλεγχος τήρησης πρωτοκόλλου			X	X	X
Έλεγχος καταγραφής ανεπιθύμητων περιστατικών				X	X
Σύλλογή τελικών εγγράφων μελέτης					X

Πίνακας 2. Πίνακας επισκέψεων

## ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

Σε ειδικά σχεδιασμένη ηλεκτρονική πλατφόρμα καταγράφονται τα στοιχεία της μελέτης και συγκεκριμένα ο αριθμός τυχαιοποίησης του κάθε ασθενή, η ημερομηνία καταχώρησής του, η θεραπεία που εφαρμόζεται και τα δεδομένα των μετρήσεων του κάθε ασθενή. Η πλατφόρμα αυτή επιτρέπει στον monitor έλεγχο της πορείας της μελέτης από απόσταση.

## ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΜΕ ΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στα εξής:

1. Έλεγχος ότι χρησιμοποιείται η τελευταία εγκεκριμένη έκδοση της φόρμας συμπλήρωσης
2. Έλεγχος ότι η κάθε φόρμα έχει υπογραφεί και από τον συμμετέχοντα στην μελέτη και από τον ερευνητή

## ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Κατά τη διαδικασία αυτή γίνεται έλεγχος ως προς την σωστή συμπλήρωση των CRF's και γενικά για οποιαδήποτε ανακολουθία μεταξύ των στοιχείων της μελέτης.

## **ΕΛΕΓΧΟΣ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ**

Μεγάλη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στον έλεγχο και την αναφορά σοβαρών ανεπιθύμητων γεγονότων και σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

## **ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ – ΤΥΦΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Η σημαντικότητα της διαδικασίας της τυχαιοποίησης των ασθενών και της τυφλοποίησης της μελέτης είναι πολύ μεγάλη. Γι' αυτό το λόγο θα πρέπει να βεβαιώνεται μέσω εγγράφων η διαδικασία της τυχαιοποίησης και της τυφλότητας κατά τη διάρκεια της μελέτης. Επίσης σε περίπτωση ακύρωσης της τυφλοποίησης κάποιου ασθενή θα πρέπει να ελέγχεται ότι έγινε καταγραφή του λόγου.

## **ΕΛΕΓΧΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ**

Σημαντικό είναι να γίνεται συλλογή στοιχείων που αφορά την μεταφορά των φαρμάκων της μελέτης, την παραλαβή τους, την αποθήκευσή τους και τις τυχόν επιστροφές.

## **ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Βεβαίωση ότι όλες οι οικονομικές συναλλαγές φέρουν τα κατάλληλα αποδεικτικά.

## **ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ**

Όλες οι συνομιλίες που αφορούν την μελέτη θα πρέπει να ελέγχεται ότι γίνονται μέσω e-mail. Επικοινωνίες μέσω τηλεφώνου που μπορεί να προκύψουν συνοψίζονται μέσω e-mail εκ των υστέρων.

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

### ΜΕΓΕΘΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Για τον υπολογισμό του δείγματος εφαρμόστηκε η Power Analysis. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας παρατηρήθηκε ότι η τυπική απόκλιση της μέσης τιμής της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης αίματος ήταν περίπου 0,9%, ενώ η αναμενόμενη διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας εκτιμήθηκε ότι ήταν περίπου 0,5%. Με βάση τα παραπάνω στοιχεία και Power=90% και P-value<0,05, υπολογίστηκε το ελάχιστο μέγεθος δείγματος που απαιτείται για την παρούσα μελέτη στα 104 άτομα.

### ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Για την τυχαίωση των ασθενών στις δύο ομάδες θεραπείας (μετορφίνη (1) / εικονικό(0)) της παρούσας μελέτης, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο των «ομάδων των 4 ασθενών». Στην περίπτωση αυτή οι συνδυασμοί που μπορούμε να έχουμε είναι έξι: 0011 που αντιστοιχεί στο ψηφίο 1, 0101 που αντιστοιχεί στο ψηφίο 2, 0110 που αντιστοιχεί στο ψηφίο 3, 1100 που αντιστοιχεί στο ψηφίο 4, 1010 που αντιστοιχεί στο ψηφίο 5 και 1001 που αντιστοιχεί στο ψηφίο 6. Τα ψηφία 0 και 7 – 9 δεν λαμβάνονται υπόψη. Με τη βοήθεια προγράμματος μπορούμε υποδειγματικά να λάβουμε την παρακάτω τυχαία σειρά:

3      5      1      7      9      3      4      0      2      8      6  
0110 1010 0011              0110 1100      0101      1001

Επομένως, ο πρώτος ασθενής θα λάβει την θεραπεία 0 (εικονικό), ο δεύτερος την θεραπεία 1 (μετορφίνη), ο τρίτος την θεραπεία 1, ο τέταρτος την θεραπεία 0, ο πέμπτος την θεραπεία 1 και ούτω καθ' εξής. Με αυτή τη μέθοδο τυχαίωσης μπορούμε να λάβουμε ισορροπημένες αριθμητικά ομάδες θεραπείας αλλά και να αποφύγουμε την περίπτωση να μπορεί να προβλέψει ο ερευνητής την θεραπεία που θα λάβει ο επόμενος ασθενής.

### ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Αρχικά θα εφαρμοστεί T- test για εξαρτημένα δείγματα στις μετρήσεις που λήφθηκαν πριν την έναρξη της θεραπείας και σε αυτές στο τέλος της μελέτης. Η ανάλυση θα πραγματοποιηθεί τόσο για τις ληφθείσες τιμές της κύριας μέτρησης, όσο και για αυτές των δευτερευόντων μετρήσεων. Στη συνέχεια θα εφαρμοστεί T-test για ανεξάρτητα δείγματα έτσι ώστε να συγκριθούν τα αποτελέσματα της ομάδας που έλαβε μετορφίνη με αυτά της ομάδας που έλαβε εικονικό φάρμακο. Τα συλλεχθέντα δεδομένα θα υποβληθούν σε έλεγχο κανονικής κατανομής με τα Kolmogorov Smirnov και Shapiro Wilks test. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις θα πραγματοποιηθούν σε στάθμη σημαντικότητας 5%.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

DeFronzo, Ralph A., Robert E. Ratner, Jenny Han, Dennis D. Kim, Mark S. Fineman, και Alain D. Baron. «Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control and Weight Over 30 Weeks in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes.» *Diabetes Care*, 2005: 1092 - 1100.

INZUCCHI, SILVIO E., και συν. «Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach.» *DIABETES CARE*, 2012.

*Βικιπαίδεια, Η Ελεύθερη Εγκυκλοπαίδεια*. 6 May 2017.

[//el.wikipedia.org/w/index.php?title=%CE%A3%CE%B1%CE%BA%CF%87%CE%B1%CF%81%CF%8E%CE%B4%CE%B7%CF%82\\_%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CE%B2%CE%AE%CF%84%CE%B7%CF%82\\_%CF%84%CF%8D%CF%80%CE%BF%CF%85\\_2&oldid=6420065](https://el.wikipedia.org/w/index.php?title=%CE%A3%CE%B1%CE%BA%CF%87%CE%B1%CF%81%CF%8E%CE%B4%CE%B7%CF%82_%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CE%B2%CE%AE%CF%84%CE%B7%CF%82_%CF%84%CF%8D%CF%80%CE%BF%CF%85_2&oldid=6420065) (πρόσβαση September 21, 2017).

Blonde , L., J. Rosenstock , A.D. Mooradian , B.A. Piper , και D. Henry . «Glyburide/metformin combination product is safe and efficacious in patients with type 2 diabetes failing sulphonylurea therapy.» *Diabetes, obesity & metabolism*, 2002: 368 - 375.

Collaborators, Disease and Injury Incidence and Prevalence. «Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015.» *Lancet* , 2016.

David , Kendall M., και συν. «Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin and a Sulfonylurea.» *Diabetes Care*, 2005: 1083 - 1091.

Derosa , G., A. Mugellini , L. Ciccarelli , G. Crescenzi , και R. Fogari . «Comparison of glycaemic control and cardiovascular risk profile in patients with type 2 diabetes during treatment with either repaglinide or metformin.» *Diabetes research and clinical practice*, 2003: 161 - 169.

«Diabetes.co.uk.» *Diabetes Digital Media Ltd - the global diabetes community*. 2017.  
<http://www.diabetes.co.uk/what-is-hba1c.html>.

Dou, J., και συν. «Efficacy and Safety of Saxagliptin in Combination with Metformin as Initial Therapy in Chinese Patients with Type 2 diabetes: Results from the START Study, a Multicenter, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Phase 3 Trial.» *Diabetes Obes Metab.*, 2017.

«Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.» *Lancet (London, England)*, 1998: 854 - 865.

Einhorn , D., M. Rendell , J. Rosenzweig , J.W. Egan , A.L. Mathisen , και R.L. Schneider .  
«Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type

- 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group.» *Clinical therapeutics*, 2000: 1395 - 1409.
- Garber , A., E. Klein , S. Bruce , S. Sankoh , και P. Mohideen . «Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy.» *Diabetes, obesity & metabolism*, 2006: 156 - 163.
- Group, Diabetes Prevention Program Research. «REDUCTION IN THE INCIDENCE OF TYPE 2 DIABETES WITH LIFESTYLE INTERVENTION OR METFORMIN.» *The New England Journal of Medicine*, 2002.
- Group, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). «Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34).» *THE LANCET* , 1998.
- Horie, Yoshiharu , Naoyuki Hayashi, Klaus Dugi, και Masahiro Takeuchi. «Design, statistical analysis and sample size calculation of a phase IIb/III study of linagliptin versus voglibose and placebo.» *Trials*, 2009.
- Ma , R.C., και συν. «Oral glucose lowering with linagliptin and metformin compared with linagliptin alone as initial treatment in Asian patients with newly diagnosed type 2 diabetes and marked hyperglycemia: subgroup analysis of a randomized clinical trial.» *J Diabetes Investig.*, 2017.
- Matthews , D.R., B.H. Charbonnel , M. Hanefeld , P. Brunetti , και G. Schernthaner . «Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study.» *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2005: 167 - 174.
- Zimmet, Paul Z., Dianna J. Magliano, William H. Herman, και Jonathan E. Shaw. «Diabetes: a 21st century challenge.» *THE LANCET Diabetes & Endocrinology*, January 2014: 56 - 64.